Aus der Medizinischen Klinik des Hospitals zum Heiligen Geist
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. R. Seyderhelm

Über die Beeinflußbarkeit des Blutungsbereitschafts-Phänomens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität zu Frankfurt am Main
vorgelegt von

EBERHARD VERLEGER
Approbierter Arzt aus Bad Dürkheim.

1936.

Druck: W. Kramer & Co., Frankfurt a. M., Bornheimer Landwehr 57

Aus der Medizinischen Klinik des Hospitals zum Heiligen Geist
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. R. Seyderhelm

Über die Beeinflußbarkeit des Blutungsbereitschafts-Phänomens

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität zu Frankfurt am Main
vorgelegt von

EBERHARD VERLEGER
Approbierter Arzt aus Bad Dürkheim.

1936.

Druck: W. Kramer & Co., Frankfurt a. M., Bornheimer Landwehr 57

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt a. M.

Referent: Prof. Dr. R. Seyderhelm.
Korreferenten: Geheimrat Prof. Dr. L. Seitz,
Prof. Dr. F. Volhard.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsangabe

A. Einleitung:

Chronologische Darstellung der Untersuchungen über Beeinflussung des Blutungsbereitschafts-Phänomens (B. B. Ph.) durch Hormon, Calcium und Vitamin C

B. Fragestellung:

1. Feststellung der Hormonwirkung auf das B. B. Ph.
   a) bei klimakterischen Frauen,
   b) bei Männern.
2. Unterscheidung der verschiedenen Hormonpräparate wie Progynon, Unden, Perlatan einerseits und Oestruzyl, I. G.-Ovarial-Extrakt und Progynon B. oleosoum andererseits nach ihrer Wirkungsweise.
3. Feststellung der Dauer der Beeinflußbarkeit des B. B. Ph. durch Hormone.
4. Feststellung, ob das endokrin bedingte B. B. Ph. bei Frauen auch durch nicht geschlechtsspezifisches Hormon beeinflußt werden kann.

C. Darstellung der Untersuchungstechnik.

D. Versuchsprotokolle.

I. Darstellung eines normalen Cyklus.

II. Darstellung des B. B. Ph. klimakterischer Frauen ohne hormonale Beeinflussung.

III. Darstellung der Hormonwirkung am B. B. Ph.
   a) Versuche mit Progynon.
   b) Versuche mit Unden.
   c) Versuche mit Perlatan.
   d) Versuche mit Progynon B. oleosum.
   e) Versuche mit Oestruzyl.
   f) Vergleichende Versuche mit Oestruzyl und I. G.-Ovarial-Extrakt
   g) Vergleichende Versuche mit Unden, Oestruzyl und I. G.-Ovarial-Extrakt
   h) Untersuchungen mit Follikelhormon bei Männern (Progynon).
   i) Versuche mit Testikelhormon bei Männern (Androsteron).
   k) Versuche mit Testikelhormon bei Frauen (Androsteron).
   l) Zusammenfassung.

IV. Darstellung der Wirkung von organischem und anorganischem Calcium
   a) Am endokrin bedingten B. B. Ph.
   b) Am nicht endokrin bedingten B. B. Ph.
   c) Weitere Untersuchungen mit organischem Calcium.
   d) Zusammenfassung.

V. Darstellung der Wirkung von Vitamin C (Cebion)
   a) Am endokrin bedingten B. B. Ph.
   b) Am nicht endokrin bedingten B. B. Ph.
   c) Zusammenfassung.

E. Schlußwort.

F. Literaturverzeichnis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552326_0080

A. Einleitung.

Blutungsbereitschaft ist eine häufige Begleiterscheinung bei den verschiedensten pathologischen Zuständen. Ihr wird nicht immer die verdiente Aufmerksamkeit geschenkt. Durch das sogenannte Endothel-Phänomen kann man sie in jedem Fall nachweisen. Sie findet sich bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bei Kreislauf- und Nierenerkrankungen, Infektionen, endokrinen Störungen, bei Hypovitaminosen, Ulkus duodeni, Ikterus usw.

Das „Blutungsbereitschafts-Phänomen", im folgenden als B. B. Ph. bezeichnet, ist positiv, wenn nach Stauung am Oberarm zahlreiche kleinste Hautblutungen in der Ellenbeuge, in besonders ausgeprägten Fällen am ganzen Arm und auf dem Handrücken auftreten. Seitdem man speziell auch die pharmakologische Beeinflußbarkeit des B. B. Ph. kennt, kommt ihm auch in differentialdiagnostischer Hinsicht eine zunehmende Bedeutung zu.

Rumpel hatte als erster auf das „Endothel-Phänomen" aufmerksam gemacht. Er hielt die auf diese Weise erkennbar gewordene Blutungsbereitschaft der Kapillaren für ein speziell dem Scharlach zukommendes Symptom. Aber Nachprüfungen von Leede u. a. ergaben, daß das B. B. Ph. auch bei anderen Infektionskrankheiten positiv ausfällt. Es gilt seitdem als Ausdruck einer allgemeinen Schädigung der Kapillarendothelien, deren Neigung zu Blutungen klinisch zunächst latent bleibt und erst durch die Stauung am Oberarm objektiv nachweisbar wird.

Es ist das Verdienst von Stephan und Schrader, das B. B. Ph. von neuem in den Kreis der Untersuchungen eingeführt und auf seine allgemeine Bedeutung hingewiesen zu haben. In zahlreichen Untersuchungen stellten sie fest, daß das B. B. Ph. nicht nur auf die Infektionskrankheiten beschränkt ist, sondern auch bei endokrinen Störungen positiv ausfällt, z. B. während der Menses gesunder Frauen, vor allem aber im Klimakterium. Ferner wurde ein positives B. B. Ph. außer bei Ovarialinsuffizienz auch bei Dysfunktion der Thyreoidea gefunden, ebenso bei Rachitis tarda, weiterhin bei Kreislaufinsuffizienz, Nierenerkrankungen, Diabetes, Skorbut, Anämia perniciosa, hämolytischen Ikterus und anderen Krankheitszuständen.

In diesem Zusammenhang sind auch die Untersuchungsergebnisse des Schweden Öhnell anzuführen. Er bestätigte zunächst die Beobachtungen von Stephan und Schrader über das Auftreten des B.B.Ph. beim Skorbut. Darüber hinaus geht er so weit, das B.B.Ph. speziell als ein Skorbut-Phänomen zu bezeichnen, das für die Diagnose des Skorbut unerläßlich sei. Seine Vermutung sieht er bestätigt in der Beeinflußbarkeit des B.B.Ph. durch eine an Vitamin C reiche Kost.

Ein anderer schwedischer Autor, Göthlin, führte seine Untersuchungen über die rein *qualitative* Bewertung des B.B.Ph. hinaus. Er wertete die Beeinflußbarkeit des B.B.Ph. durch *Auszählen der Hautblutungen* nach der Stauung am Oberarm *quantitativ* aus. In systematischen Untersuchungen bestimmte er den „Grad der Zerreißbarkeit der Kapillarendothelien" bei Individuen, die zunächst eine an Vitamin C arme Kost erhielten, und der dann verschiedene Mengen von Apfelsinensaft mit ungefähr bekanntem Gehalt an Vitamin C zur Nahrung zugesetzt wurden. Die mengenmäßigen Veränderungen an Vitamin C ermöglichten nach seiner Ansicht den jeweiligen Grad des Mangels an Vitamin C zu bestimmen.

Unabhängig von den genannten schwedischen Autoren führte Seyderhelm eine im Prinzip analoge Meßmethode ein und zwar zunächst in Untersuchungen über das endokrin bedingte B. B. Ph. Er vereinfachte diese Methode so weit, daß sie von jedem Arzt gehandhabt werden kann. (Technik, siehe unten.)

Hier mögen endlich noch die Untersuchungen von Jürgensen Erwähnung finden, der das Problem der Hautblutungen kapillarmikroskopisch zu lösen versuchte. Er setzte Saugglocken auf die Haut auf und erzielte hierdurch bei bestehender Blutungsbereitschaft Blutungspunkte. Als Ergebnis konnte er die Verschiedenheit der punktförmigen Blutungen nach Stauung am Oberarm bei Nierenerkrankungen einerseits und Kreislaufinsuffizienz andererseits feststellen, und zwar auf Grund morphologischer Einzelheiten.

Zunächst soll nochmals auf die eingangs erwähnten Feststellungen von Stephan und Schrader eingegangen werden. Diese Autoren fanden, daß das B.B.Ph. wenige Tage vor und während der Menses gesunder Frauen vorübergehend positiv ausfällt. Berücksichtigt man die Feststellung von R. T. Frank u. a., daß vor und während der Menstruation der Ovarialhormonspiegel im Blut absinkt, so erscheint es erklärlich, daß auch im Klimakterium das B.B.Ph. oft positiv ausfällt, d. h. in der Zeit nachlassender und schließlich ruhender Hormonproduktion und Ausschüttung ins Blut.

Schließlich konnten Stephan und Schrader bei einer besonderen Gruppe von Erkrankungen mit Störungen des Sympathikus ein positives B.B.Ph. feststellen. Die Sonderstellung dieser B.B.Ph.-Gruppe halten die Autoren durch die Untersuchungen von Ricker auf diesem Gebiet für erwiesen.

Stephan und Schrader stellten in ihren Untersuchungen fest, daß die Ursache des B.B.Ph. nicht einheitlicher Natur ist. Stephan suchte seine Auffassung durch serologische Untersuchungen zu stützen. Die Sera der Patienten mit toxisch bedingtem B.B.Ph. weisen in Bezug auf die Gerinnungskomponente eine konstante Veränderung gegenüber dem Normalserum auf, während die Sera der Patienten mit endokrin bedingtem B.B. Ph. inkonstante Veränderungen neben normalen Werten gegenüber dem Vergleichsseren ergaben. Darnach gingen die Veränderungen des B.B.Ph. Hand in Hand mit solchen von gewissen Serumeigenschaften, und es bestände ein ursächlicher Zusammenhang zwischen morphologischen Strukturveränderungen der Endothelzellen und dem chemisch-physikalischen Gefüge des Blutes.

Die Angaben von Stephan und Schrader über das B.B.Ph. während der Menstruation und über das Auftreten des B.B.Ph. in der Menopause wurden von Seyderhelm und Mitarbeitern wie auch von Bickel nachgeprüft und bestätigt. Seyderhelm und Heinemann erbrachten den Beweis, daß das Auftreten des B.B.Ph. bei klimakterischen Frauen mit dem Mangel des Blutes an Ovarialhormon im Zusammenhang steht. Sie konnten das positive B.B.Ph. durch Verabreichung von *Ovarialhormon* z. B. von 600 ME Unden innerhalb drei Tagen beeinflussen und sogar auslöschen. Damit war die Spezifität des endokrin bedingten B.B.Ph. wahrscheinlich gemacht.

Diese Ergebnisse von Seyderhelm und Mitarbeitern wurden von Bickel nachgeprüft und in 87% der Fälle bestätigt. Er verwandte außer Unden auch Progynon und Hogival. Im Verlauf seiner Untersuchungen über das Vorhandensein eines *spezifisch*-endokrinen B.B.Ph. fand Bickel, daß das ovariell bedingte B.B.Ph. auch durch solche Pharmaka, die das zentrale Nervensystem dämpfen, wie Brom, Valeriana und Luminal beeinflußt werden konnte. Seyderhelm und Heinemann bestätigten diese Befunde bei Nachprüfungen, jedoch nur bei einer geringen Anzahl der herangezogenen Fälle, so daß das Bestehen eines spezifisch-hormonal bedingten B.B.Ph. wahrscheinlich bleibt.

Interessant ist in diesem Zusammenhange, daß Bickel das „Auslöschen" eines sicher echten Ov.-B.B.Ph. auch mittels Cholesterin gelang. Seyderhelm konnte diese Beobachtung bestätigen. Bickel vermutet auf Grund seiner Feststellungen, daß die Einwirkung des Sexualhormons auf die Endothelzellen auf dem Umwege über das *Blutcholesterin* vor sich

gehe. Diese Auffassung ist vielleicht deswegen berechtigt, weil K. Kaufmann (Frauenklinik der Charité) in verschiedenen Generationsphasen der Frau ein Parallelgehen des Cholesterinspiegels im Blut mit dem Sexualhormongehalt des Blutes feststellen konnte. Besondere Bedeutung gewinnt diese Auffassung vielleicht dadurch, daß Butenandt die chemische Verwandtschaft der Keimdrüsenhormone mit dem Cholesterin nachwies.

Eine andere von Seyderhelm beobachtete Besonderheit soll hier noch Erwähnung finden. Klimakterische Frauen mit starkem Fettansatz zeigen meist ein positives B. B. Ph., während dieses bei mageren klimakterischen Frauen nicht festzustellen ist. Seyderhelm erklärt dies mit der bekannten Annahme, daß bei mageren Frauen während der Umstimmung des endokrinen Systems die Schilddrüse reger funktioniert und daß von ihr ein Hauptteil der Funktionen des ausgefallenen Ovars mit übernommen wird. Unter Umständen könnten also auch andere Hormone mit in die Beeinflußbarkeit der Kapillaren hineinspielen.

Es gelang Seyderhelm aber nicht regelmäßig, durch Schilddrüsenhormon das B. B. Ph. bei klimakterischen Frauen zum Erlöschen zu bringen. Es ergibt sich daraus, daß diese Zusammenhänge noch nicht völlig übersehen werden können. Andererseits war es Seyderhelm in einigen Fällen von Morbus-Basedow möglich, — etwa 50% hatten ein positives B. B. Ph., — dieses mit Bromural auszulöschen und zwar mit denselben Dosen, wie sie Bickel benutzte, um das ovariell bedingte B. B. Ph. zum Verschwinden zu bringen.

Seyderhelm untersuchte ferner, ob die Beeinflussung des B. B. Ph. auch bei Männern ebenfalls mit geschlechtsspezifischem Hormon möglich ist und ob bei ihnen diese Beeinflussung an das geschlechtsspezifische Hormon gebunden ist.

Er fand bei Männern über 50 Jahren, daß das B. B. Ph. mittels des Testikelhormons (Erugon) zum Erlöschen gebracht werden kann. Ferner konnte bei zwei Männern über 60 Jahren mit Follikelhormon in Form eines Undenstoßes von 600 ME, in 3 Tagen verabreicht, ebenfalls ein völlig negatives B. B. Ph. erzielt werden. Dieses Ergebnis steht in gewissem Zusammenhang mit der chemischen Verwandtschaft von Follikel- und Testikelhormon, wie sie von Butenandt-Tscherning u. a. auf chemischem Wege und im Tierversuch bewiesen worden ist.

Als Ergänzung und Weiterführung der Arbeiten Stephan's sind die Untersuchungen von Seyderhelm über das B. B. Ph. auch bei den übrigen Krankheitsgruppen anzusehen. Ihm gelang es einerseits, das *endokrin* bedingte B. B. Ph. mit physiologischen Hormonen auszulöschen und an-

dererseits das toxisch bedingte B. B. Ph. mit gewissen pharmakologischen Mitteln zu beeinflussen. Letzteres wurde regelmäßig in über 20 Fällen nach Injektion von Argentum colloidale negativ (Dispargen, 10,0 i./v.), desgleichen das B. B. Ph. bei Ikterus, bei Kreislaufinsuffizienz usw.

Von den das vegetative Nervensystem beeinflussenden Mitteln war auch das Atropin wirksam. In welcher Weise das colloidale Metall und das Atropin auf die bakteriell-toxisch bedingte Fragilität der Endothelien einen Einfluß ausüben kann, bleibt zunächst unklar. Beide Mittel beeinflußten das endokrin bedingte B. B. Ph. nicht. Adrenalin schien keinen endotheldichtenden Einfluß zu haben.

Erwähnenswert ist noch die Wirkung kleiner Dosen Insulin auf das positive B. B. Ph. in einigen Fällen von Diabetes. Seyderhelm konnte mit zweimal 10 Einheiten Insulin innerhalb 48 Stunden wiederholt ein diabetisches B. B. Ph. „auslöschen".

Zu den endotheldichtenden Mitteln gehört weiterhin das Calcium. E. Tönges (Klinik Seyderhelm) beobachtete nach intramuskulärer Injektion von organischem Calcium (Selvadin und Calcium Sandoz) in 68 bzw. 54% der Fälle eine Beeinflussung des B. B. Ph. Nach intravenöser Injektion trat die Wirkung auf das B. B. Ph. in 55 bzw. 36% der Fälle auf. Mittels des „quantitativ" ausgeführten Stauungsversuches nach Seyderhelm erwies sich in diesen Untersuchungen das B. B. Ph. als ein Test für die Calciumwirkung.

Die Beeinflussung des B. B. Ph. gelang E. Tönges bei Hypertonikern, in einigen Fällen mit Gastritis und Ulkus, perniziöser Anämie und bei chronischen Infekten. Fieberhafte Erkrankungen wurden nicht in den Bereich der Untersuchungen gezogen. Erwähnt sei, daß auch bei ovarieller Insuffizienz mit Calcium ein Einfluß auf das B. B. Ph. ausgeübt werden konnte. Im Folgenden soll auf diese Zusammenhänge noch näher eingegangen werden.

B. Fragestellung.

I. Aus den einleitend kurz wiedergegebenen bisherigen Arbeiten geht hervor, daß die verschiedenen Formen des B. B. Ph. nicht einheitlicher Natur sind. Diese Auffassung findet eine Stütze darin, daß es einige Gruppen mit positivem B. B. Ph. gibt, die mehr oder minder spezifisch beeinflußbar erscheinen, so das endokrin, das toxisch und das skorbutisch bedingte B. B. Ph.

Die klimakterischen Beschwerden und das mit ihnen vereint auftretende positive B. B. Ph. werden durch Hormongaben beeinflußt. Im folgenden soll die Beeinflußbarkeit des endokrin bedingten B. B. Ph. durch Keimdrüsenpräparate erneut geprüft werden. Folgende Fragenkomplexe sollen in den von uns beschriebenen Untersuchungen behandelt werden:

1. Feststellung der Hormonwirkung auf das B. B. Ph.
   a) bei klimakterischen Frauen,
   b) bei Männern.
2. Unterscheidung verschiedener Hormonpräparate nach ihrer Wirkungsweise. (Follikelpräparate wie Progynon, Unden, Perlatan und andererseits Oestruzyl, Ovarialextrakt und Progynon B. oleosum.)
3. Feststellung der Dauer der Beeinflußbarkeit des B. B. Ph. durch Hormon.
4. Die Beeinflussung des endokrin bedingten B. B. Ph. durch nicht geschlechtsspezifisches Hormon bei Frauen.

II. Zur Klärung der Frage nach der Beeinflußbarkeit des B. B. Ph. mit unspezifischen Mitteln, z. B. mit Brom, Luminal und Cholesterin, sollte untersucht werden, ob noch andere Mittel von Einfluß auf das B. B. Ph. sind, und zwar:

1. Verschiedene Calciumpräparate, wobei die Wirkung eines organischen Calciumpräparates (Selvoral) am gleichen Patienten mit der Wirkung des anorganischen Calciums verglichen werden sollte, und zwar:
   a) bei endokrin bedingtem B. B. Ph.
   b) bei nicht endokrin bedingtem B. B. Ph.
2. Cebion, das außer bei Avitaminosen in neueren Untersuchungen auch bei Genitalblutungen der Frauen Anwendung gefunden hat,
   a) bei endokrin bedingtem B. B. Ph.
   b) bei nicht endokrin bedingtem B. B. Ph.

C. Technik.

Von den bisher genannten Autoren wurden jeweils eigene Methoden den Untersuchungen zu Grunde gelegt. Es soll hier auf diese verschiedenen Methoden nicht eingegangen werden. Das B. B. Ph. wurde in den unten beschriebenen Versuchen auf folgende Weise geprüft:

Mit der Staubinde des Blutdruckmeßapparates wird bei einem Druck von 20 mm über den diastolischen Blutdruck 3 Minuten gestaut (Stoppuhr!). Nach Abnahme der Binde werden die evtl. aufgetretenen Petechien in der Ellenbeuge und am Unterarm, in seltenen Fällen auch auf dem Handrücken *stets mit der Lupe* ausgezählt. Es empfiehlt sich, mindestens 2 Minuten nach der Abnahme der Staubinde zu warten, da die Petechien, zumal bei endokrin bedingten B. B. Ph., meist nicht sofort in Erscheinung treten. Eine Stauzeit von 3 Minuten genügt, um mit Sicherheit ein positives B. B. Ph. festzustellen. Im allgemeinen ist der Ausfall des Stauungsversuches an beiden Armen quantitativ gleich. Bei fortlaufenden Untersuchungen, d. h. Wiederholungen des Stauungsversuches am gleichen Individuum, mußte eine Pause von mindestens 3 Tagen eingeschaltet werden. Die Untersuchungen wurden fortlaufend an beiden Armen vorgenommen.

D. Versuchsprotokolle.

I. Typische Kurve des B.B.Ph. bei Frauen mit ungestörtem Cyklus.

In den folgenden Untersuchungen gelangten zunächst Frauen mit ovariellen Ausfallserscheinungen zur Beobachtung. Vorerst soll an der Hand einer Kurve (1) das Verhalten des B. B. Ph. während des Cyklus' einer gesunden Frau erörtert werden. Die „latente Blutungsbereitschaft", erkennbar am B. B. Ph., kehrte cyklisch in Abhängigkeit vom Menstruationscyklus wieder. Sie tritt oft zu Beginn der zweiten Hälfte des Intermenstruums (siehe Kurve) auf, oft aber auch erst in den Tagen vor der Menstruation. Ein oft steiler Abfall des B. B. Ph. zu geringen Werten sofort nach der Menstruation läßt die relativ rasche Rückkehr zum hormonalen Gleichgewicht erkennen.

Im Klimakterium kommt dieser kurvenmäßige Charakter in Wegfall. Das B. B. Ph. ist aber nun nicht fortlaufend gleich stark positiv, vielmehr ergibt sich auch hier ein allerdings ganz unregelmäßiger Kurvenverlauf.

II. Beispiele von Änderungen des B.B.Ph. bei klimakterischen oder praeklimakterischen Frauen ohne Hormonmedikation.

1. Bei einer 46jährigen Frau (2) mit unregelmäßiger Menses (5 bis 8 Wochen) ist das Gesamtbild der Kurve wohl noch annähernd regelrecht. Jedoch tritt hier ein starkes Maximum 10 Tage vor der Menses auf, wobei andererseits das Niveau der Kurve fortlaufend deutlich erhöht ist.

2. 45jährige Frau (3), Menses regelmäßig, hohes Niveau, Tiefpunkt wird erst 20 Tage nach Menses erreicht.

3. 42jährige Frau (4), unregelmäßige Menses, Kurve im ganzen hochgestellt, unregelmäßig. Wohl ist hier die Gleichzeitigkeit von Menses und Maximum der Kurve noch erhalten, jedoch sind außer dem eigentlichen regelrechten Maximum noch 2 weitere ausgesprochene Höhepunkte in der Kurve sichtbar.

4. 55jährige Frau (5), seit 3 Jahren ohne Menses, litt an außerordentlich starken klimakterischen Beschwerden. Sehr unregelmäßige Kurve mit mehrtägigen Phasen starker Blutungsbereitschaft.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich die klimakterischen Veränderungen deutlich in der B.B.Ph.-Kurve wiederspiegeln.

III. Beispiele der Ovarialhormonwirkung bei klimakterischen, prae- und postklimakterischen Frauen.

a) Versuche mit Progynon.

Dieses Präparat wurde in der Hälfte dieser Untersuchungsreihe gleichmäßig als Hormonstoß verabfolgt, insgesamt 600 ME an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Aus einer Gruppe von 12 Frauen müssen hier 2 Frauen ausgeschieden werden, da bei ihnen nachträglich ein Carcinom festgestellt wurde. Da das B.B.Ph. stark positiv ausfiel, hatten sie Progynon bekommen, ohne daß das B.B.Ph. verschwand.

Bei den übrigen 10 Frauen war die Hormontherapie nur in einem einzigen Falle negativ und zwar bei einer Diabetikerin. Wir beobachteten öfters, daß bei Komplikation des Klimakteriums mit Diabetes die Frauen bezüglich des B.B.Ph. weit weniger auf Ovarialhormone reagierten als ohne diese Erkrankung.

1. 75jährige Frau (9). Das B.B.Ph. verschwand nach Progynon fast völlig, während es vor der Hormongabe stark positiv gewesen war.

2. 65jährige Frau (13). Es ist ein deutlicher Einfluß auf das B. B. Ph. festzustellen, auch im Wiederholungsversuch.

Bemerkenswert ist in diesem Falle, daß die Hormonwirkung spät eintrat. Wohl infolge Resorptionsschwierigkeiten hatte das B. B. Ph. erst am vierten Tage nach der Medikation seinen niedrigsten Wert erreicht, bei der Wiederholung schon am dritten Tage.

3. 55jährige Frau (5). Seit 3 Jahren ohne Menses. Am Tage nach dem Hormonstoß wurde das B. B. Ph. deutlich vermindert vorgefunden.

4. 38jährige Frau (14). Menses unregelmäßig. Alle 4—8—12 Wochen. Auch hier war eine deutliche Beeinflussung des B. B. Ph. festzustellen, wenn auch nicht in dem Maße wie bei den anderen Fällen.

5. 51jährige Patientin, Diabetes (15). Seit einem Jahr ohne Menses. Es konnte nach stärkerem Hormonstoß als gewöhnlich, durch 4tägige Medikation von je 300 ME Progynon wohl ein fast völliges Verschwinden des B. B. Ph. schon nach 2 Tagen festgestellt werden, aber am vierten Tag der Medikation trat eine paradoxe Reaktion ein, die vom 5. bis zum 14. Tage schließlich langsam abklang, jedoch nicht völlig negativ wurde. Es ist anzunehmen, daß der Diabetes Einfluß auf den Ausfall des B. B. Ph. hatte.

6. 55jährige Patientin (16) mit längere Zeit blutendem Magen-Ca. Die Blutungsbereitschaft der Kapillaren war nach 5tägiger Medikation von je 300 ME Progynon fast völlig verschwunden und trat erst nach 11 Tagen wieder hervor.

7. 51jährige Patientin (17) mit starker Insuffizienz des Herzens. Eine 15tägige Medikation von je 300 ME Progynon ließ das B. B. Ph. erst am zehnten Tage fast völlig verschwinden. Nach weiteren 5 Tagen wurde es völlig negativ. Vielleicht konnte die Hormonwirkung erst später zur Geltung kommen, nachdem die Digitaliswirkung einen gewissen Grad erreicht und die Stauungserscheinung beseitigt war.

8. 39jährige Patientin (18), unregelmäßige Menses (ca. 3 Wochen), typische klimakterische Beschwerden. Ein Hormonstoß hatte wohl einen deutlichen Einfluß auf das B. B. Ph., der auch 2 Tage anhielt; bei derselben Patientin war aber eine 8tägige Medikation von je 300 ME Progynon wesentlich erfolgreicher und das B. B. Ph. verschwand schon am zweiten Tage annähernd. Auch am achten Tage war es noch nicht wieder stärker hervorgetreten. Am zwölften Tage setzten die Menses ein.

9. 44jährige Frau (8), seit 3 Monaten keine Menses nach Ovarektomie wegen Tumorbildung. Hochgradige Ausfallserscheinungen. Als Substi-

tutionstherapie war die etwas über 3 Wochen dauernde Medikation von täglich zweimal 200 ME Progynon eingeleitet worden. Vom siebten Tage an nahm das B. B. Ph. zwar stetig ab, aber erst am 21. Tage wurde es ganz negativ. Das Allgemeinbefinden besserte sich schon in der ersten Woche ganz erheblich bis zu fast gänzlicher Beschwerdefreiheit am Ende der Behandlungszeit.

Bei Betrachtung dieser neun Fälle gewinnt man den Eindruck, daß das Hormonbedürfnis desto größer ist, je kürzer der Beginn des Klimakteriums zurückliegt, und vor allem, je jünger die Frauen beim Eintritt des Klimakteriums sind. Bei einer fast beendeten Umstellung des hormonalen Systems kann man mit kleinen Hormonmengen, durch Hormonstoß, in kurzer Zeit eine nachhaltige Wirkung erzielen. Man muß aber die Hormonmenge vergrößern, je jünger die Patientinnen sind und evtl. die Medikation entsprechend verlängern.

Die Gesamtbeurteilung der mit *Progynon per os* erzielten Beeinflussung des B. B. Ph. fällt im ganzen günstig aus. Es sollte gegenüber der Wirkung dieser relativ geringen peroralen Hormongaben der Effekt einmaliger, großer Hormongaben per injektionem festgestellt werden.

b) Versuche mit Unden.

Bei 7 Fällen wurden 50000 ME Unden intramuskulär injiziert.

1. In einem Falle (11), der wohl eine Ausnahme darstellt, blieb das B. B. Ph. nach der Injektion 16 Tage lang negativ. Es handelte sich um eine 42jährige Frau. Eine außerordentlich günstige und lange anhaltende Einwirkung auf die Psyche der Patientin trat hinzu (vergl. andere Befunde bei Sack.). Diese Patientin wäre dem Alter nach wohl zu den besonders hormonbedürftigen Frauen zu rechnen. Da aber die Inaktivierung und Ausscheidung auch großer Hormonmengen schnell eintritt, kann eine ausschließliche Beeinflussung durch diese Injektion allein nicht angenommen werden. Vielmehr scheint eine in ihren Einzelheiten hier nicht zu erörternde Kettenreaktion (Zondek) vorzuliegen. Bei der gleichen Patientin ergab auch die Injektion von 1 ccm Androsteron (Testikelhormon) ein negatives B. B. Ph. Es wird darauf später noch eingegangen werden.

2. Bei einer 50jährigen Frau (s. Tabelle zu Nr. 12), seit 7 Jahren ohne Menses, hielt die auslöschende Wirkung von 50000 ME 3 Tage an. Am vierten Tage wurde das B. B. Ph. wieder stark positiv gefunden. Bei dieser Patientin konnte eine deutliche quantitative Abhängigkeit im Auftreten des B. B. Ph. von der zugeführten Hormonmenge festgestellt werden. Eine Injektion von 10000 ME Unden beeinflußte das B. B. Ph. wohl deutlich, ohne es jedoch auslöschen zu können.

3. 52jährige Frau (19) mit Herzasthma. Durch 50000 ME Unden war eine deutliche Beeinflussung des B.B.Ph. nach 9 Stunden zu erreichen. Nach 2 Tagen war es völlig negativ geworden, und erst am fünften Tage wurde es wieder stark positiv gefunden.

4. 67jährige Frau (20) mit leichtem Diabetes und Bronchitis. 7 Stunden nach 50000 ME Unden war das B.B.Ph. gänzlich verschwunden. Am nächsten Tage erschien es wieder deutlich positiv.

5. und 6. Zwei andere Frauen im Alter von 57 und 68 Jahren (21, 22), mit abgelaufener Bronchopneumonie und Arthropathia deformans der Kniegelenke zeigten nach Undeninjektion für je 1 Tag eine deutliche Abnahme des B.B.Ph.

7. Eine Patientin von 63 Jahren (23) mit einer Thyreotoxikose reagierte überhaupt nicht. Dieser Fall spricht wieder für die relative Spezifität der ovariellen Hormonwirkung auf das B.B.Ph.

Im ganzen muß die *intramuskuläre Anwendung von Unden* in Dosen *von 50000 ME* als wirkungsvoll erachtet werden. In 6 Fällen war die Wirkung absolut deutlich. In 4 von 7 = 57% der Fälle wurde das B.B.Ph. negativ. Abgesehen von 2 Fällen, bei denen die Wirkung 3 bzw. 4 Tage anhielt, war der Effekt bei den übrigen nach 2 Tagen wieder abgeklungen. Der Erfolg mit so großen Dosen entspricht somit nicht ganz dem großen Aufwand von Hormon gegenüber der peroralen Darreichung von Unden, wobei nach Bickel 87% der Fälle ein negatives B.B.Ph. nach nur 600 ME (peroral) aufwiesen.

c) Versuche mit Perlatan.

Im ganzen wurden 13 Frauen mit Perlatan-Injektionen behandelt.

In 5 Fällen (24, 26, 27, 6, 7) konnte ein völlig negatives B.B.Ph. erzielt werden, bei einer 48jährigen Frau (6) sogar wiederholt. Die Dauer der Wirkung betrug 1, höchstens 3 Tage. In einem dieser Fälle (7) wurde zweimal die Dosis von 10000 ME gegeben. Das erste Mal wurde das B.B.Ph. nach 24 Stunden völlig negativ gefunden. Am nächsten Tage erwies es sich noch annähernd negativ. Nach 2 Tagen war das B.B.Ph. wieder deutlich positiv, wenn auch nicht so stark wie vor der Injektion. Im Wiederholungsfalle hatte dagegen das B.B.Ph. am zweiten Tage noch nicht den Nullwert wieder erreicht. Daraufhin folgte ein Progynonstoß am dritten, vierten und fünften Tage von insgesamt 450 ME. Am letzten Tage war das B.B.Ph. erloschen. Es wurde also mit einem anderen Präparat die Tendenz zum Negativwerden nach anfänglicher Injektion von 10000 ME Perlatan durch relativ kleine zusätzliche Progynondosen verstärkt.

Eine 49jährige Frau (27), seit 2 Jahren ohne Menses, zeigte nach Injektion von 1000 ME Perlatan für 3 Tage ein negatives B. B. Ph.

Bei einer 75jährigen Frau (9) mit Arteriosklerose-Erscheinungen (Hypertonie) bewirkten 1000 ME Perlatan ein fast negatives B. B. Ph. Als aber eine wiederholte gleiche Injektion das B. B. Ph. nicht zu beeinflussen schien, erzielte ein Progynonstoß von 600 ME per os eine fast gleiche Wirkung wie die erste Perlatangabe.

In 4 weiteren Fällen wurde mit Perlatan immerhin eine Verminderung von stärksten Graden des B. B. Ph. zu solchen mittlerer Ausprägung erzielt (14, 29—31).

Bei einer 52jährigen Frau (33) bestand gleichzeitig eine Thyreotoxikose mit stark positivem B. B. Ph. Dieses konnte nach 2 Injektionen Perlatan zu je 1000 ME in 2tägigem Abstand gegeben, vorübergehend deutlich beeinflußt werden. 2 Tage nach der zweiten Injektion stieg das B. B. Ph. aber wieder stark an, ohne daß eine dritte Injektion von Einfluß gewesen wäre.

Zwei weitere sehr adipöse Frauen von 60 und 39 Jahren (35, 34) erhielten ebenfalls mehrmals 1000 ME Perlatan. Die 60jährige Frau zeigte anfangs einen guten Erfolg, dem eine paradoxe Reaktion nach der zweiten Injektion am übernächsten Tage folgte. Trotz weiterer 5maliger Injektion in Abständen von 2 Tagen ergab sich kein weiterer Einfluß auf das B. B. Ph. Nach einer großen Hormongabe von 50000 ME Progynon B. ol. wurde das B. B. Ph. wohl tiefer gesenkt, ohne aber ganz negativ zu werden. Am vierten Tage stieg das B. B. Ph. wieder deutlich an. Offenbar war das Hormonbedürfnis dieser sehr adipösen Frau noch größer, als es der Dosis von 50000 ME entsprach. Auffällig ist, daß gerade diese 60jährige Patientin relativ viel Hormon benötigte. Jedoch zeigt dieser Fall, daß die Kontrolle des B. B. Ph. hier wegweisend ist.

Die andere Patientin (34), 39 Jahre alt, ebenfalls sehr adipös, nach vorausgegangener Ovarektomie, reagierte anfangs nur wenig auf 1000 ME Perlatan, aber nach jeder Injektion in stärkerem Maße. Nach 3maliger Injektion in Abständen von 2 Tagen wurde ein deutlicher Einfluß festgestellt. Das Hormonbedürfnis dieser Frau konnte auch durch fortlaufende Injektionen nur vorübergehend und annähernd befriedigt werden.

Im ganzen zeigte sich in allen Fällen von ovarieller Insuffizienz eine deutliche Beeinflussung des B. B. Ph. nach Perlataninjektion.

Sowohl der Wirkungsgrad als auch die Wirkungsdauer zeigten individuelle Unterschiede bezüglich des Hormonbedürfnisses. Eine einmalige

große Hormongabe hatte in einigen Fällen den Vorzug gegenüber mehreren kleinen Dosen beim gleichen Individuum. Andere Fälle ließen diese quantitative Abhängigkeit vermissen.

d) Versuche mit Progynon B. oleosum.

Dieses Hormonpräparat stellt nach dem Tierversuch ein hochwirksames Mittel dar, das die Dauer der vollen Wirkung nach unveränderten Hormonpräparaten, am Vollöstrus gemessen, um das 5fache übertreffen soll, während bis zum Abklingen der Wirkung etwa die 3fache Zeit beansprucht wird. Nach unseren Untersuchungen mittels des B. B. Ph. war eine solche Überlegenheit nicht immer nachweisbar.

Mit einer Injektion von 50 000 ME konnte nur bei 3 von 9 Fällen eine völlige Auslöschung erreicht werden (7, 37, 43), die sogar bis zu 17 Tagen anhielt. Bei 3 weiteren Fällen (35, 36, 29) war schon nach 6 Stunden eine ganz wesentliche Herabsetzung des B. B. Ph. erzielt, und hielt je 2 Tage an. Darunter befand sich eine 64jährige Frau (29) mit leichtem Diabetes, während sonst bei Diabetikern eine Hormonwirkung auf das B. B. Ph. nicht festzustellen war.

Bei einer 55jährigen Frau (7) zeigte die B. B. Ph.-Kurve einen von dem gewöhnlichen etwas abweichenden Verlauf. Erst 3 Tage nach der Injektion war das B. B. Ph. nach unstetigem Abklingen negativ geworden. Bemerkenswert ist demgegenüber, daß dieselbe Patientin schon 24 Stunden nach der Injektion von 10 000 ME Perlatan ein völlig negatives B. B. Ph. aufwies.

Bei einer 45jährigen, klimakterischen Frau (37) wurde das B. B. Ph. nach der ersten Injektion deutlich beeinflußt. Erst bei einer Wiederholung der Injektion nach 3 Tagen wurde das B. B. Ph. nach weiteren 4 Tagen fast völlig negativ. Diese Patientin konnte längere Zeit in ambulanter Behandlung beobachtet werden. Auch nach erneuter Injektion von 50 000 ME wurde das B. B. Ph. jetzt negativ, und zwar für 17 Tage. Am 22. Tage fiel das B. B. Ph. wieder positiv aus. Nach einer Behandlungspause von 4 Monaten wurden wegen wieder aufgetretener Beschwerden bei positivem B. B. Ph. 3 Injektionen von je 50 000 ME am 1., 2. und 8. Tage gegeben. Diese Medikationsweise wurde subjektiv schlecht vertragen. Auch wurde das B. B. Ph. nicht schwächer, sondern eher stärker. Nach abermals 4 Monaten Pause wurden jetzt 2 Injektionen im Abstand von 3 Tagen gegeben und gut vertragen, so daß für 14 Tage Beschwerdefreiheit und negatives B. B. Ph. bestanden. Nach 4 Wochen wurde das B. B. Ph. wieder stark positiv gefunden und eine Serie von 3 Injektionen am 1., 2. und 5. Tage gegeben. Danach war die

Patientin für 14 Tage beschwerdefrei, auch war das B. B. Ph. für diesen Zeitraum völlig negativ. Erst im Verlauf der 3. Woche traten erneut Beschwerden auf, und ebenso fiel das B. B. Ph. wieder positiv aus.

Bei einer weiteren Frau (90), einer 31jährigen Diabetikerin, wurde eine *paradoxe Reaktion* beobachtet. Bei einer 48jährigen Frau (91) mit perniziöser Anämie war das B. B. Ph. nicht zu beeinflussen. Bei einer dritten Frau, ebenfalls mit perniziöser Anämie (92), 64 Jahre alt, wurde anfangs eine paradoxe Reaktion festgestellt, die sich nach 48 Stunden in einen mittleren Erfolg verwandelte.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen kann gesagt werden, daß eine einmalige Injektion von Progynon B. ol. zu 50000 ME einen länger anhaltenden Effekt hatte, als die meisten der bisher angeführten Präparate. Allerdings ist dieser Erfolg mit beträchtlichen Mehrkosten verknüpft, während mit anderen, peroral verabfolgten Hormonpräparaten mit wesentlich geringeren Gaben ebenfalls eine mehrtägige Dauerwirkung festgestellt werden konnte. Lediglich in *einem* ausführlich beschriebenen Fall gelang es (37), allerdings erst nach fortgesetzter Injektion von Progynon B. ol., eine wesentlich längere, bis zu 17 Tagen dauernde Wirkung zu erreichen. Man ist geneigt, diesen Fall mit dem der oben beschriebenen 42jährigen Patientin (11) zu vergleichen, die nur reines Follikelhormon und zwar nur einmal 50000 ME Unden injiziert bekam. Dort war eine 16tägige Phase mit völlig negativem B. B. Ph. erzielt worden. Jedoch stellen beide Fälle Ausnahmen dar.

Da die bisherigen Forschungen über Hormone und ähnlich wirkende Stoffe noch keineswegs als abgeschlossen gelten können, erschien es zweckmäßig, neben den reinen, aus Urin gravider Tiere hergestellten Hormonpräparaten auch native *Ovarial-Totalextrakte* am B.B.Ph.-Test systematisch zu prüfen. Die Schwierigkeit in der Beurteilung einer Wirkung solcher Extrakte soll nicht verkannt werden. Inwieweit Organ-Extrakt-Substanzen neben dem spezifischen Hormon wirksam sind, ist noch ungeklärt. So wird z. B. angegeben, daß das Oestruzyl – aus Ovarien selbst hergestellt – trotz des relativ geringen Gehalts an spezifischem Hormon, eine klinische Wirksamkeit aufweist.

Neben dem Oestruzyl, das per os verabreicht wurde, gelangte fernerhin ein weiterer *Ovarial-Extrakt* (per injektionem) zur Verwendung, der von der I. G. Farben-Industrie freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Beide Präparate wurden in geringen Tagesdosen von 25 bis 30 ME an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben.

e) Versuche mit Oestruzyl.

1. Bei einer 40jährigen, noch regelmäßig menstruierenden Frau (38) wurde das B. B. Ph. prompt negativ, nachdem es am 10. Tage post menstruationem sehr stark positiv war. Es blieb auch über die nächste Menstruation hinaus negativ bis zur Entlassung.

2. 4. Bei einer 35jährigen Patientin (39) mit regelmäßigem Cyklus und bei einer 57jährigen klimakterischen Frau (40) war nach Oestruzyl die Wirkung nicht so deutlich. Bei einer 50jährigen Patientin dagegen (12), die sich seit 7 Jahren in der Menopause befand, wurde, auch bei einer Wiederholung, nach eintägiger Medikation von 3mal 10 ME Oestruzyl jedesmal ein stark positives B. B. Ph. annähernd negativ.

5. 8. Bei 4 weiteren Frauen war mit Oestruzyl kein Erfolg zu erzielen. Darunter befand sich eine Frau (11), bei der 50000 ME Unden für 16 Tage ein völlig negatives B. B. Ph. erzielten. Offenbar war mit dieser größeren Dosis dem individuellen Hormonbedürfnis Rechnung getragen, und Oestruzyl wie auch Unden in Tagesdosen zu 25 bzw. 30 ME genügten zur Beeinflussung des B. B. Ph. nicht. Somit wurde bei 4 von 8 Fällen das B. B. Ph. durch Oestruzyl günstig beeinflußt.

f) Vergleichende Versuche mit Oestruzyl und I. G.-Ovarial-Extrakt.

In weiteren 4 Fällen wurde die Wirkung der Organpräparate Oestruzyl und des I. G.-Ovarial-Extrakt bei denselben Frauen miteinander verglichen.

1. Ein 18jähriges äußerst adipöses Mädchen (46), das seit einem Jahr an Gewicht außerordentlich, bis zu 100 kg, zugenommen hatte, mit regelmäßiger, aber zu lang dauernder Periode, ließ deutlich eine endokrine Störung erkennen. Es reagierte nur andeutungsweise auf Oestruzyl per os. Anschließend löschte aber I. G.-Ovarial-Extrakt, ausnahmsweise per os gegeben, das B. B. Ph. völlig aus. Oestruzyl erscheint hier als das schwächer wirksame Mittel.

2. Bei einer 39jährigen, regelmäßig menstruierenden Frau (47) wirkte Oestruzyl, das stets per os gegeben wurde, in diesem Falle scheinbar besser als I. G.-Ovarial-Extrakt, das injiziert wurde. Dieses kam verspätet und nur in geringem Maße zur Wirkung. Nachdem aber I. G.-Ovarial-Extrakt per os gegeben worden war, konnte schon am zweiten Tage der Medikation ein sehr deutlicher Einfluß auf das B. B. Ph. festgestellt werden. Es war fast negativ geworden. Eine intramuskuläre Injektion von 50000 ME Progynon B. ol. war ohne Effekt.

3. Bei einer 42jährigen, sehr adipösen, noch menstruierenden Frau (48) wirkten die Präparate nicht. Hier stand aber vielleicht der Beeinflußbarkeit des B. B. Ph. durch Hormone der toxische Einfluß einer Cholecystitis entgegen.

4. Bei einer anderen, 52 Jahre alten Frau (49), mit stark positivem B. B. Ph. und noch regelmäßiger Periode hatte Oestruzyl ebenfalls keinen Erfolg. Später wurde bei der Patientin eine seropositive Lues festgestellt und damit der toxische Charakter des B. B. Ph. offenbar.

Diese Beobachtung, daß bei *toxischen* Einflüssen Hormongaben ohne Wirkung auf das B. B. Ph. bleiben, konnte immer wieder gemacht werden.

Im ganzen kann von beiden Präparaten, Oestruzyl und I. G.-Ovarial-Extrakt, eine günstige Wirkung berichtet werden. Offenbar löscht das I. G.-Ovarial-Extrakt das B. B. Ph. sicherer aus, während Oestruzyl nur dort wirksam ist, wo es einem geringeren Hormonbedürfnis entspricht. Vor allem aber ist gegenüber den reinen Hormonpräparaten eine auffallend gute, das B. B. Ph. auslöschende Wirkung festzustellen und zwar bei relativ geringer Dosierung. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß vielleicht in diesen Organpräparaten gewisse unbekannte Stoffe wirksam sind, die in den reinen Hormonpräparaten nicht enthalten sind.

g) Vergleichende Versuche mit Unden, Oestruzyl und I. G.-Ovarial-Extrakt.

Um eine genauere Vergleichsbasis zu schaffen, wurde eine Versuchsanordnung aufgestellt, bei der Unden als reines Hormonpräparat mit Oestruzyl und I.-G.-Ovarial-Extrakt bei stets konstanter Dosierung, 25 bis 30 ME pro die, nach 3tägigem Hormonstoß in der Wirkung einander gegenüber gestellt wurden.

1. Bei einer 55jährigen Frau (41), die sich seit 15 Jahren in der Menopause befand, wirkte Unden fast ebenso günstig wie I. G.-Ovarial-Extrakt. Dieses hielt jedoch das B. B. Ph. noch 5 weitere Tage negativ.

2. Bei einer Diabetikerin hatten Unden und Oestruzyl keinen Einfluß auf das B. B. Ph. (42).

3. und 4. Bei zwei weiteren Frauen wirkten Unden und Oestruzyl nicht, wohl aber I. G.-Ovarial-Extrakt. Dieser löschte z. B. bei einer 65jährigen Frau mit Hypertonie (44) das B. B. Ph. völlig aus.

5. Bei einer 50jährigen im Beginn des Klimakteriums stehenden Frau (43) wurde mit I. G.-Ovarial-Extrakt das B. B. Ph. deutlich beeinflußt.

In diesem Fall kann auch auf die Wirkung nach 50000 ME Progynon B. ol. hingewiesen werden, wonach das B. B. Ph. für 3 Tage gänzlich negativ war. Damit tritt die quantitative Abhängigkeit des B. B. Ph. von den Hormondosen klar hervor, besonders, wie auch in diesem Falle, bei Frauen, die wohl noch menstruieren, aber bei denen die Menses unregelmäßig auftreten.

In früheren Untersuchungen Seyderhelms ist die Frage erörtert worden, ob das endokrin bedingte B. B. Ph. in seiner Beeinflußbarkeit an das geschlechtsspezifische Hormon gebunden ist oder nicht. In den entsprechenden klinischen Untersuchungen mit Unden wurde damals festgestellt, daß bei Männern die Beeinflussung des B. B. Ph. nicht nur durch männliches, sondern auch durch weibliches Keimdrüsenhormon möglich ist.

h) Untersuchungen mit Follikelhormon bei Männern.

Die folgenden Untersuchungen bei vier älteren Männern lassen die Follikelhormonwirkung des Progynons erkennen, das in der üblichen Weise als Hormonstoß gegeben wurde.

1. Bei einem 61jährigen Mann (50) mit schwerer Coronarsklerose und Infarkt war das B. B. Ph. stark positiv. Nach Progynonstoß mit insgesamt 900 ME wurde noch am letzten Tage der Medikation das B. B. Ph. gänzlich negativ. Am nächsten Tage war es wieder positiv, sank nach 24 Stunden aber wieder auf den Nullwert, um erst nach 6 Tagen wieder schwach positiv gefunden zu werden.

2. Bei einem 55jährigen Mann (51) konnte nach Progynonstoß von 600 ME das stark positive B. B. Ph. fast ganz ausgelöscht werden. Allerdings trat nach 2 Tagen wieder eine Erhöhung ein, die dann stetig wieder abnahm, um 13 Tage nach dem Hormonstoß fast negativ zu erscheinen.

3. Bei einem 57jährigen Patienten (52) mit linksseitiger Hemiplegie fanden wir nach zweimaligem Hormonstoß mit 600 ME Progynon jedesmal eine Auslöschung des B. B. Ph. Jedoch ist dieser Versuch nicht ganz beweisend, da bekanntlich auf der betroffenen Seite bei Hemiplegie das B. B. Ph. stets weniger ausgeprägt zu sein pflegt als auf der gesunden Seite. Aber ein Einfluß war nicht zu verkennen, da auch am rechten Arm nach der Hormondarreichung auffallend niedrige Werte festzustellen waren.

4. Bei einem 36jährigen Mann mit Hämaturie (53) war kein Erfolg zu verzeichnen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den früheren von Seyderhelm überein und machen eine weitgehende analoge Wirkung der bisher als geschlechtsspezifisch geltenden Hormone in bezug auf die Beeinflussung des Gefäßsystems wahrscheinlich.

Wenn auch von einem Klimakterium des Mannes gesprochen wird, so ist dieses doch nicht in der Häufigkeit zu beobachten wie das weibliche Klimakterium. Unsere Untersuchungen konnten sich allerdings nicht auf eine große Versuchsreihe erstrecken.

Es lag nahe, nach diesen Feststellungen zu versuchen, das B. B. Ph. bei Frauen durch männliche Hormonpräparate zu beeinflussen. Doch zunächst sollen Voruntersuchungen über die Wirkung von Testikelhormon bei Männern dargestellt werden. Wie einleitend erwähnt wurde, hatte Seyderhelm schon früher mit Erugon bei zwei älteren Männern ein Auslöschen des B. B. Ph. erreichen können. Diese Beobachtungen wurden jetzt auch mit anderen Testikelpräparaten nachgeprüft und bestätigt.

i) Versuche mit Testikelhormon bei Männern.

Von 5 Fällen, denen Androsteron, und zwar jedesmal eine intramuskuläre Injektion von 1 ccm verabfolgt wurde, verschwand das B. B. Ph. bei 2 Männern von 46 und 37 Jahren gänzlich. Rein äußerlich gesehen hatten beide in Anbetracht ihres relativ jugendlichen Alters schon beträchtliches graues Haupthaar. Im übrigen standen Magenbeschwerden im Vordergrund des klinischen Bildes, neben allgemein nervösen Beschwerden.

Bei dem ersten Patienten (54) wurde das B. B. Ph. 7 Stunden nach Injektion von Androsteron völlig negativ. Leider konnte die Wirkung nicht weiter beobachtet werden. Bei dem zweiten Patienten (55) wurde das B. B. Ph. auch negativ, aber nach 2 Tagen wieder deutlich positiv.

Bei einem 60jährigen Patienten mit Angina pektoris (56) konnte im Abstand von 4 Tagen jedesmal nach der gleichen Dosis ein fast negatives B. B. Ph. beobachtet werden, jedoch war die Wirkung das erstemal stärker.

Nachdem die Wirkung von Androsteron bei Männern sichergestellt war, wurde es nunmehr auch bei Frauen gegeben, um die Wahrscheinlichkeit zu erhärten, daß die Wirkung des Keimdrüsenhormons auf das B. B. Ph. nicht spezifisch geschlechtsgebunden ist.

k) Versuche mit Testikelhormon bei Frauen.

1. und 2. Zunächst wurde 1 ccm Androsteron als einmalige Injektion intramuskulär bei zwei Frauen gegeben, deren B.B.Ph. nach 50000 ME Unden ausgelöscht worden war. Bei beiden wurde es auch dieses Mal, und zwar nach 7 Stunden, ganz bzw. fast negativ. Die Wirkung hielt noch *12 bzw. 13 Tage* an. Während dieser Zeit wurde das B.B.Ph. sogar völlig negativ (11, 12). Bemerkenswert ist die lange anhaltende Beeinflussung des B.B.Ph. für fast 2 Wochen gerade bei der Frau, die auch nach 50000 ME Unden für die Dauer von 16 Tagen ein völlig negatives B.B.Ph. aufwies (11).

3. Bei einer 45jährigen, regelmäßig menstruierenden Frau (57) verschwand das B.B.Ph. nach Androsteron völlig schon 5 Stunden nach der Injektion. Hier ist die Wirkung von Ovarialhormonen vorher nicht gesichert worden. Auch war wegen der Kürze der Beobachtungszeit eine weitere Kontrolle nicht möglich.

4. und 5. Eine vorübergehende, das B.B.Ph. fast auslöschende Wirkung hatte ein anderes Testikelhormon, Hombreol, bei zwei Patientinnen (20 und 58), denen je 8 H. E. intramuskulär injiziert wurden. Auch hier war bei der einen Frau das B.B.Ph. im Vorversuch nach 50000 ME Unden völlig negativ geworden (20).

6. Bei einer anderen Frau, 61 Jahre, mit Diabetes, konnte das B.B.Ph. sowohl durch Oestruzyl, 90 ME in 3 Tagen, als auch durch Androsteron und Hombreol beeinflußt werden. Völlig ausgelöscht wurde es nur nach Androsteron, dessen Wirkung 2 Tage anhielt (108).

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich erneut die Tatsache, daß die Beeinflußbarkeit des B.B.Ph. nicht spezifisch geschlechtsgebunden ist.

Wenn diesen Darlegungen auch kein umfangreiches Material zugrunde liegt, so ist doch grundsätzlich die Frage nach der analogen Wirkung des weiblichen und des männlichen Keimdrüsenhormons auf das B.B.Ph. zu bejahen.

Zusammenfassung.

1. Die individuellen klimakterischen Veränderungen spiegeln sich deutlich in der Kurve des B.B.Ph. wieder.

2. Das als hormonal bedingt erkannte B.B.Ph. bildet bei quantitativer Bestimmung einen Maßstab für den Grad der hormonalen Insuffizienz, und dieser einen Anhalt für die Therapie.

3. Der jeweilige Hormonmangel kann nach den Hormonmengen, die zur Auslöschung des B.B.Ph. zugeführt werden müssen, annähernd bestimmt werden.

4. Bei jüngeren Frauen sind weit größere Hormonmengen notwendig als bei älteren, um das B. B. Ph. auszulöschen.

5. Durch fortgesetzte Medikation kleiner Hormonmengen war das B. B. Ph. auch in solchen Fällen zu beeinflussen, wo es nach Hormonstoß oder einmaligen Dosen nicht reagierte (Progynon, Perlatan). Auf diese Weise konnte sogar ein fast negatives B. B. Ph. mit einer Dauerwirkung von 11 Tagen erzielt werden.

6. Mit einmaligen, großen Hormondosen läßt sich sicherer ein negatives B. B. Ph. erzielen als durch fortgesetzte Medikation kleiner Hormonmengen. Im ganzen ist also eine weitgehende Abhängigkeit von der Dosierung festzustellen, wenn ein B. B. Ph. ausgelöscht werden soll.

7. Nach einmaligen großen Hormondosen kann das B. B. Ph. in geeigneten Fällen eine Dauerwirkung zeigen und bis zu 16 Tagen negativ bleiben.

8. In Ausnahmefällen konnte dieselbe Dauerwirkung von etwa 2 Wochen sowohl nach einer großen Dosis reinen Follikelhormones (50 000 ME Unden) als auch nach der gleichen Dosis eines in der Wirkung künstlich gesteigerten Follikelhormons (Progynon B ol.) beobachtet werden.

9. Die Beeinflussung des B. B. Ph. ist bei Männern und klimakterischen Frauen nicht an die Wirkung des gleichgeschlechtlichen Hormons gebunden.

10. Mit Testikelhormon konnte bei Frauen sogar ein negatives B. B. Ph. bis zu 13 Tagen Dauer erreicht werden.

11. Totalextrakte aus Ovarien enthalten vielleicht bisher noch unbekannte Stoffe, da sie, mit reinem Follikelhormon verglichen, das B. B. Ph. wirksamer beeinflussen, und zwar bei gleicher Dosierung und Beobachtung am gleichen Individuum.

12. Das I. G.-Ovarial-Extrakt wies einen besseren Wirkungsgrad auf als das Oestruzyl.

13. Die meist aus Stutenurin gewonnenen Follikelhormonpräparate weisen untereinander keine wesentlichen Unterschiede grundsätzlicher Natur auf. Die vorhandenen Verschiedenheiten in der das B. B. Ph. auslöschenden Wirkung sind durch die Größe der jeweiligen Hormondosen bedingt.

Tabelle zu Fall 1

Tag	*B.B.Ph.*
1.	20
3.	20
19.	60
26.	140
26.—30.	Menses
30.	200
33.	70
39.	40

Tabelle zu Fall 2

Tag	*B.B.Ph.*
1.	90
5.	20
9.	20
18.	30
23.	20
25.	30
27.	160
28.	70
30.	70
32.	50
34.	70
36.	40
36.—38.	Menses
40.	30
43.	20
46.	0

Tabelle zu Fall 3

Tag	*B.B.Ph.*
1.	100
6.	200
7.—9.	Menses
9.	200
13.	100
16.	100
20.	100
23.	100
27.	60
29.	20

Tabelle zu Fall 4

Tag	*B.B.Ph.*
1.	200
11.	200
13.	160
16.	120
19.	100
19.—22.	Menses
22.	200
24.	120
28.	200
43.	70
45.	70

Tabelle zu Fall 5

Tag	*B.B.Ph.*
1.	90
4.	140
5.	160
7.	50
9.	200
10.	200
12.	200
13.	130
16.	160
19.	200
20.	120

Tabelle zu Fall 6

Tag	*B.B.Ph.*
1.	100
4.	120
Perlatan i. m.	
1000 M. E.	
5.	10
7.	120
1000 M. E.	
8.	0
10.	120

Tabelle zu Fall 8

Tag	*B.B.Ph.*
Progynon tägl. 400 M. E.	
per os.	
1.	50
3.	50
7.	50
10.	30
14.	20
17.	10
21.	0
23.	10

Tabelle zu Fall 7

Tag	*B.B.Ph.*
1.	50
4.	50
Progynon B ol. i. m.	
50 000 M. E.	
5.	20
7.	0
12.	200
Perlatan i. m.	
10 000 M. E.	
13.	0
14.	20
16.	50
17.	50
10 000 M. E.	
19.	20

Tabelle zu Fall 12

Tag	*B.B.Ph.*
1.	60
3.	60
6.	60
Unden i. m.	
50 000 M. E.	
7.	0
10.	80
10 000 M. E.	
11.	30
14.	100
20.	80
Androsteron i. m.	
21.	20
28.	0
34.	0
39.	100

Tabelle zu D III:

Versuche mit Progynon per os bei Frauen.

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
9	75	600 ME	+ +	(+)	2 Tage
13	65	600 ME	+ + +	+	1 Tag
		600 ME	+ + +	+	1 „
5	55	600 ME	+ + +	+	1 „
14	38	600 ME	+ + +	+ +	1 „
15	51	600 ME	+ + +	+	1 „
16	55	1500 ME	+ +	(+)	11 Tage
17	51	3000 ME	+ + +	(+)	1 Tag
18	39	600 ME	+ + +	+	2 Tage
		2400 ME	+ +	(+)	6 „
8	44	9200 ME	+	o	1 Tag

Tabelle zu D III:

Versuche mit Unden.

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
11	42	50 000 ME		○	16 Tage
12	50	50 000 ME		○	3 „
		10 000 ME			1 Tag
19	52	50 000 ME			3 Tage
20	67	50 000 ME		○	1 Tag
21	57	50 000 ME			1 „
22	68	50 000 ME			1 „
23	63	50 000 ME			0 Tage

Tabelle zu D III:

Versuche mit Perlatan.

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
24	51	1 000 ME		○	1 Tag
26	68	1 000 ME		○	1 „
27	49	1 000 ME		○	3 Tage
6	48	1 000 ME		○	1 Tag
7	55	10 000 ME		○	1 „
		10 000 ME			2 Tage
9	75	1 000 ME			1 Tag
14	38	1 000 ME			1 „
29	64	1 000 ME			2 Tage
30	39	1 000 ME			1 Tag
31	60	1 000 ME			1 „
33	52	1 000 ME			0 Tage
		1 000 ME			1 Tag
		1 000 ME			0 Tage
35	60	7 000 ME			2 Tage
34	39	1 000 ME			1 Tag
					1 „
					1 „

Tabelle zu D III:

Versuche mit Progynon B. oleosum

Nr.	Alter	Dose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
7	55	50 000 ME	+	O	3 Tage
37	45	50 000 ME	+ + +	+	2 „
			+ + +	(+)	7 „
			+ +	O	17 „
		100 000 ME	+ + +	O	14 „
		150 000 ME	+ +	O	14 „
43	50	50 000 ME	+ +	O	3 „
35	60	50 000 ME	+ + +	+	2 „
36	59	50 000 ME	+ + +	+	2 „
29	64	50 000 ME	+ +	+	2 „
90	31	50 000 ME	+	+	0 „
91	48	50 000 ME	+ + +	+ + +	0 „
92	64	50 000 ME	+ +	+	2 „

Tabelle zu D III:

Versuche mit Oestruzyl.

Nr.	Alter	Dose	Dauer der Medikation	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
38	40	90 ME	3 Tage	+ + +	O	20 Tage
39	35	90 ME	3 „	+ +	+	3 „
40	57	90 ME	3 „	+	(+)	3 „
12	50	30 ME	1 Tag	+ +	(+)	2 „
		30 ME	1 „	+ +	(+)	2 „
11	42	180 ME	3 Tage	+ + +	+ + +	0 „

Tabelle zu D III:

Vergleichende Versuche mit I.G.-Ovarialextrakt und Oestruzyl.

Nr.	Alter	Medikation	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
46	18	Oestruzyl 75 ME	+ +	+	1 Tag
		Ov.-Extr. 75 ME	+	O	1 „
47	39	Ov.-Extr. 75 ME	+ + +	+ +	2 Tage
		Ov.-Extr. 75 ME	+ + +	(+)	2 „
		Oestruzyl 75 ME	+ +	(+)	1 Tag

Tabelle zu D III:

Vergleichende Versuche mit I.G.-Ovarialextrakt Oestruzyl—Unden.

Nr.	Alter	Medikation	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
41	55	Ov.-Extr. 75 ME	(+)	O	5 Tage
		Unden 75 ME	− + +	(+)	1 Tag
43	50	Unden 100 ME	+ + −	+ −	0 Tage
		Ov.-Extr. 75 ME	+ + +	+	2 „
44	65	Ov.-Extr. 75 ME	+ +	O	1 Tag
		Oestruzyl 90 ME	+ +	+ + +	0 Tage
		Unden 75 ME	−	− +	1 Tag

Tabelle zu D III:

Versuche bei Männern mit Progynon per os.

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
50	61	900 ME	− +	O	1—3 Tage
51	55	600 ME	+	(+)	2 Tage
52	57	600 ME	+	O	1 Tag
		600 ME		O	1 „
53	36	600 ME		− +	0 Tage

Versuche bei Männern mit Testikelhormon (Androsteron).

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
54	46	1 ccm	(+)	O	1 Tag
55	37	1 ccm	+ +	O	1 „
56	60	1 ccm	− −	(+)	1 „
		1 ccm	+	(+)	1 „
46	56	1 ccm	+ +	(+)	1 „

Tabelle zu D III:

Versuche mit einmaliger Injektion von Androsteron bei Frauen.

Nr.	Alter	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
11	42	— + +	O	13 Tage
12	50	+ +	(+)	12 „
57	45	+	O	1 Tag
84	54	+	O	1 „
108	61	+	O	2 Tage

Tabelle zu D III:

Versuche mit einmaliger Injektion von Hombreol bei Frauen.

Nr.	Alter	Gesamtdosis	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
20	57	8 H. E.	+	(+)	1 Tag
58	41	8 H. E.	(+)	O	1 „
108	61	8 H. E.	+	(+)	1 „

IV. Versuche mit Calcium.

Wie in der Einleitung schon ausgeführt wurde, läßt sich ein positives B. B. Ph. außer durch Ovarial-Hormon auch durch Brom, Cholesterin und andere Substanzen auslöschen. Nur indirekt ist insofern eine Spezifität festzustellen, als Ovarial-Hormon wie auch Testikelhormon fast ausschließlich nur das spezielle, durch Hormoninsuffizienz bedingte B. B. Ph. beeinflussen, jedoch nicht ein B. B. Ph., das z. B. infolge Toxinwirkung bzw. bei Nephritis, Herzinsuffizienz u. a. positiv ist.

Es sollten nun auch noch andere gefäßdichtende Mittel in ihrer Wirkung auf das durch *Ovarialinsuffizienz* bedingte positive B. B. Ph. geprüft werden. Nach dieser Richtung hin wurden zunächst Untersuchungen mit *Calcium* durchgeführt. Später wurden diese Versuche mit Calcium auch noch auf das B. B. Ph. anderer Ursache ausgedehnt.

Es kam sowohl *Selvoral* als organisches Calciumpräparat als auch *Calcium chloratum* als anorganische Darreichungsform zur Anwendung. Das Calcium wurde meist per os gegeben. Nur in wenigen Einzelfällen wurden 10 ccm einer 10prozentigen Lösung Calcium chloratum injiziert. Von diesen Ausnahmen abgesehen, gelangte das organische wie auch das anorganische Calcium stets per os in Dosen von 0,18 täglich 3mal zur Verordnung, und zwar an 3 aufeinander folgenden Tagen.

a) Vergleichende Versuche mit organischem und anorganischem Calcium bei endokrin bedingtem B.B.Ph.

1. Bei einer 41jährigen Frau (58), die wegen Angina lacunaris in der Klinik aufgenommen worden war, fand sich ein stark positives B.B.Ph. Für dessen Beurteilung ergab sich aus der Anamnese, daß die Patientin vor zwei Jahren eine Totalexstirpation der Genitale überstanden hatte. Danach waren die Menses ausgeblieben. Nun kann, wie schon in der Einleitung erwähnt, sowohl der toxische Einfluß der infektiös-eitrigen Angina als auch der Ausfall von Ovarial-Hormon das B.B.Ph. auslösen. Da es gelang, dieses durch Testikelhormon, 8 H. E. Hombreol, auszulöschen, und gestützt auf die Ausführungen über die analoge Wirkung dieser geschlechtsunspezifischen Sexualhormone am B.B.Ph. im ersten Teil dieser Arbeit, konnte man die Differentialdiagnose zwischen toxisch und endokrin bedingtem B.B.Ph. zugunsten des letzteren stellen. Dafür sprachen auch die starken Schwankungen im mengenmäßigen Auftreten des B.B.Ph., die nach Stephan bei toxisch bedingtem B.B.Ph. nicht vorkommen, was auch wir im allgemeinen bestätigen können. Wie durch das Hormon war das B.B.Ph. aber auch durch 3mal 0,18 Selvoral per os an 3 aufeinander folgenden Tagen sowie durch einmalige intravenöse Injektion von 0,18 g anorganischen Calciums in 10% Lösung wenn auch nicht ausgelöscht, so doch beeinflußt worden, und zwar im gleichen Ausmaße.

2. Bei ca. 50% der Fälle mit Morbus Basedow wird das B.B.Ph. positiv angetroffen. Wie schon in der Einleitung erwähnt, konnte Seyderhelm durch Bromural dieses B.B.Ph. auslöschen, ebenso wie Bickel das B.B.Ph. bei ovarieller Insuffizienz. Da bei einigen Patientinnen die Beeinflussung des ovariell bedingten B.B.Ph.'s auch mit Calcium gelungen war, wurden Versuche in den Kreis der Untersuchungen eingefügt, das B.B.Ph. auch bei Morbus Basedow mit Calcium zu beeinflussen.

Insbesondere ließ eine in diesem Zusammenhange sehr eindrucksvolle Beobachtung eine Beziehung zwischen endokriner Störung und einer solchen des Calciumstoffwechsels gegeben sein. Eine 59jährige Frau (60), bei der die Menopause mit dem 40. Lebensjahr begann, litt an ausgesprochenem Morbus Basedow. Während der entsprechenden Therapie sank

die Grundumsatzerhöhung (G. U.) von 60% auf 26 %. Das deutlich positive B. B. Ph. wurde indessen in keiner Weise beeinflußt, ebenso nicht durch Dauermedikation von täglich 1000 ME Follikulin-Menformon. Es bestand daneben eine auffallende Krampfbereitschaft, die während der Stauung am Oberarm alsbald mit der bekannten „Pfötchenstellung" der betreffenden Hand in Erscheinung trat. Diese nahm im Verlauf der Behandlung mit Schilddrüsenhormon wohl etwas ab, ohne jedoch eine stetige weitere Verminderung erkennen zu lassen. Bei diesem offensichtlich bestehenden Calciummangel war an sich eine Calciummedikation indiziert, und es erschien angezeigt, die Calciumwirkung außer an der Erhöhung des Blutcalciumspiegels auch am B. B. Ph.-Test zu verfolgen. Tatsächlich wurde jetzt im Verlauf einer intravenösen Behandlung mit organischem Calcium (Calcinol-Calciumgluconicum), je 10,0 ccm einer 10prozentigen Lösung, ein um den andern Tag injiziert, der B. B. Ph.-Wert nach 3 Injektionen sehr deutlich vermindert. 5 Tage nach Abschluß dieser Medikation mit insgesamt 4 Injektionen war das B. B. Ph. sogar fast negativ geworden. Erst nach weiteren 6 Tagen stieg es wieder an. Gleichzeitig mit dem Abblasen des B. B. Ph. stieg der Blutcalciumspiegel von 7,6 mg% auf 10,6 mg%.

Eine fast ebenso starke quantitative Beeinflussung des B. B. Ph., wenn auch nicht von ebensolcher Dauer, konnte bei dieser Patientin auch bei peroraler Verabreichung der Calciumpräparate unserer Versuchsreihe erreicht werden. Am 2. bzw. 3. Tage nach der Calciummedikation war der B. B. Ph.-Wert nur wenig wieder angestiegen und erst am 4. bzw. 6. Tage kehrte er zur früheren Höhe wieder zurück. Dabei ist zu beachten, daß im ganzen durch drei Injektionen, jeden 2. Tag je 1,0 ccm organisches Calcium verabreicht wurde, per os dagegen an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,5 g Calcium chloratum bzw. Selvoral.

3. Bei einer 63jährigen Frau (23) mit Morbus Basedow konnte das B. B. Ph. durch keines der beiden Calciumpräparate beeinflußt werden. Nach Zugabe von Luminaletten zur spezifischen Therapie wurde es prompt negativ, und damit fanden erneut dieselben Beobachtungen Bickel's Bestätigung. Wenn auch das B. B. Ph. durch Weiterführung der Luminalmedikation nicht negativ erhalten werden konnte, so gelang es doch, den Wiederanstieg des B. B. Ph. zur alten Höhe für 7 Tage zu verhindern.

4. Bei einer 54jährigen Frau (84) mit einer G. U. von 25% war wohl nach intramuskulärer Verabreichung von 1,0 des Testikelhormons Androsteron eine Auslöschung zu erreichen. Valeriana und Luminal als Zugabe zur spezifischen Therapie wie auch organisches und anorganisches Calcium zeigten aber keinen Erfolg am B. B. Ph.

5. Bei einer 67jährigen Frau (20) nach überstandener Bronchitis konnte nur durch organisches Calcium, aber wiederholt, ein deutlich positives B. B. Ph. in ein fast negatives verwandelt werden. Calcium chloratum intravenös hatte bei dieser Frau keinen Einfluß gehabt. Nachträglich löschten aber 50000 ME Unden das B. B. Ph. völlig aus. Auch mit Hombreol war ein annähernd negatives B. B. Ph. erzielt worden.

6. In einem Falle (47), wo nach I. G.-Ovarial-Extrakt und nach Oestruzyl eine deutliche Beeinflussung erzielt worden war, konnte weder nach Selvoral noch nach Calcium Chloratum eine Wirkung festgestellt werden.

Im ganzen betrachtet hatte in 2 von diesen 6 Fällen anorganisches und organisches Calcium, ferner in einem Falle nur letzteres, merklichen Einfluß auf das offensichtlich endokrin bedingte B. B. Ph. (20), besonders im letztangeführten Falle, wo es der Hormonwirkung recht nahe kam.

b) Versuche bei toxisch bedingtem B. B. Ph.

Es folgt nun die Darstellung der Versuche über die Calciumwirkung am nicht endokrin bedingten B. B. Ph. Die Untersuchungen erstreckten sich auf chronische und leichtere, auch grippale Infekte, Pneumonien im Stadium der Reconvaleszenz, Asthma bronchiale, Gastritis und chronische Nierenerkrankung. Abgesehen von einem Falle mit Mitralvitium, war die Blutsenkungsgeschwindigkeit (B. S. G.) stets beschleunigt. Fieberhafte Erkrankungen wurden nicht in den Kreis der Untersuchung einbezogen.

1. In einem Falle von toxischem B. B. Ph. bei einem 64jährigen Mann mit Cholecystostomie (65) war, sowohl durch organisches Calcium per os als auch Calcium chloratum intravenös, eine deutliche Beeinflussung des stark positiven B. B. Ph. zu beobachten.

2. In einem weiteren Fall konnte bei einer 72jährigen Frau (66) mit seropositiver Lues und Bronchitis nach organischem Calcium 2mal ein fast völliges Erlöschen des B. B. Ph. beobachtet werden. Nach intravenöser Injektion von Calcium chloratum trat jedoch keine Verminderung des B. B. Ph., eher eine Verstärkung ein.

3. Bei einer 57jährigen Frau (59) mit alter Polyarthritis und sekundären Arthrosen der Kniegelenke wirkte organisches Calcium deutlich, anorganisches Calcium per os dagegen nicht.

4. und 5. Eine 63- und eine 25jährige Frau (86, 87) beide im Stadium der Rekonvaleszenz nach Pneumonie ließen nach organischem Calcium eine Wirkung am B. B. Ph. erkennen, nicht dagegen nach Calcium chloratum.

6. Bei einer 35jährigen Frau (39) mit rückfälliger Polyarthritis und geringen, subfebrilen Temperaturen konnte dagegen keine Beeinflussung des B. B. Ph. nach organischem Calcium, wohl aber nach Calcium chloratum per os beobachtet werden.

Die toxische Natur des B. B. Ph. schien in den beiden letzten Fällen (86, 39) auch dadurch bestätigt, daß Oestruzyl keinen Einfluß auszuüben vermochte.

7. -9. Bei einem 60jährigen Mann (85) mit Herpes zoster, einer 33jährigen Frau mit Bronchitis fibrinosa (72) und bei einer 48jährigen Frau mit chronischem Nierenleiden (67) konnte weder nach organischem noch anorganischem Calcium ein Einfluß auf das B. B. Ph. festgestellt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß in 3 von 15 = 20% der Fälle sowohl nach organischem wie anorganischem Calcium ein Einfluß zu erreichen war, in 5 weiteren Fällen nur nach organischem Calcium, in einem weiteren nur nach anorganischem Calcium. In 5 Fällen blieb das B. B. Ph. nach beiden Präparaten unbeeinflußbar. Beim Vergleich der Wirkung war die größere Zahl der Beeinflussungen nach organischem Calcium mit 8 zu verzeichnen, gegen 4 nach anorganischem Calcium. Davon ist in 2 Fällen das B. B. Ph. nach organischem Calcium fast ausgelöscht worden, während mit Calcium chloratum ein solcher Erfolg nicht erreicht werden konnte. Von diesen 14 Fällen war das B. B. Ph. 5mal endokrin bedingt. Hierbei konnte das B. B. Ph. 2mal nach organischem und anorganischem Calcium beeinflußt werden, einmal nur nach organischem Calcium, 2mal überhaupt nicht.

Es folgt nun als ergänzende Ausführung die Darstellung von Untersuchungen nur mit organischem Calcium. Durch diese ist ein Überblick zu gewinnen, wie hoch überhaupt der Prozentsatz in einer größeren Anzahl von Fällen zu beziffern ist, dessen B. B. Ph. nach Selvoral, dem wirksameren Calciumpräparat, einer Beeinflußbarkeit zugänglich ist.

c) Versuche mit Selvoral.

In 7 von 28 = 25% der Fälle konnte das B. B. Ph. ausgelöscht werden, z. B. bei einer 43jährigen Frau mit kompensierter Mitralstenose, einer 57jährigen Frau mit Bronchitis, einer 62jährigen Frau mit leichtem grippalen Infekt. Schließlich konnte bei einem 33jährigen Mann mit Asthma bronchiale sogar nach nur eintägiger Medikation von 3mal 0,18 organischem Calcium das B. B. Ph. ausgelöscht werden (61 - 64).

Sie wiesen gegenüber den anderen 21 Fällen nur die Besonderheit auf, daß sich unter ihnen kein Fall mit endokrin bedingtem B. B. Ph. befand.

Bei einem 49jährigen Mann (89) mit Bronchitis und Lumbago wurde das B. B. Ph. erst am 4. Tage nach Schluß der Selvoralmedikation negativ.

Bemerkenswert erschien, daß in 2 Fällen nach Gaben von organischem Calcium vorübergehend eine erhebliche Verstärkung des B. B. Ph. beobachtet werden konnte. Diese Fälle sind nicht als Beispiele von physiologischen Schwankungen des B. B. Ph. anzusehen, auch nicht als solche, die uns bei hormonal bedingtem B. B. Ph. geläufig sind, da die Krankheitsbilder eher für ein toxisch bedingtes B. B. Ph. sprachen, wie bei Nasennebenhöhlenaffektionen und Cholecystitis. Bei einem 45jährigen Mann (75) mit Cholecystitis, Helminthiasis und Gastritis subacida, einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 3/52, war das B. B. Ph. nach vorübergehender Verstärkung am 8. Tage nach der Calciummedikation völlig negativ geworden, was vorher bei ihm nie beobachtet wurde.

Auch bei einem 37jährigen Mann (76) mit chronischem Nasennebenhöhlenkatarrh und einer B. S. G. von 14/85 wurde am letzten Tage der Calciumgaben ein starker Anstieg des B. B. Ph. beobachtet. Sieben Tage später war das B. B. Ph. negativ geworden, das sonst stets positiv gewesen war.

Nach diesen Beobachtungen war es wichtig, festzustellen, ob ein positives B. B. Ph. durch Calcium provoziert werden kann, und zwar bei einem Patienten mit vorher stets völlig negativem B. B. Ph. Diese Feststellung gelang. Bei einer 57jährigen Frau (77) mit Ischias war das B. B. Ph. zuerst gänzlich negativ. Nach Selvoral wurde es am letzten Tage der Medikation stark positiv bei stets gleichem diastolischem Blutdruck und gleichem Stauungsdruck der Manschette. Innerhalb von 5 Tagen wurde das B. B. Ph. wieder negativ. Um evtl. einen Anhaltspunkt für die Beurteilung dieser Reaktion zu haben, verglichen wir die B. S. G. vor und nach den Calciumgaben. Sie sank innerhalb einer Woche von 41/114 vor der Calciumdarreichung auf 18/86 mm nachher herab. Wenn auch diese Änderung der B. S. G. bei einem Falle mit ungewöhnlichem Verhalten des B. B. Ph. über eine physiologische Schwankung hinausgehen dürfte, so müßte doch, um etwa zwischen der Veränderung der B. S. G. und derjenigen des B. B. Ph. einen ursächlichen Zusammenhang herzustellen, eine weitere Nachprüfung stattfinden.

Bei einer 50jährigen Frau (79) mit alter, ausgeheilter Tuberkulose der Lunge konnten wir ähnliche Schwankungen des B. B. Ph. und der B. S. G. beobachten.

Im ganzen erweckt die Auslöschung bzw. deutliche Beeinflussung des B. B. Ph. bei den 4 letzten Fällen, die durch das Auftreten einer para-

doxen Reaktion ausgezeichnet sind, Interesse. Diese Erscheinung läßt sich bis jetzt nicht erklären, sie erfordert eine Nachprüfung.

Bei 7 Fällen von Morbus Basedow wurde der B.B.Ph.-Wert nach Calcium nicht vermindert. Es erschien im Gegenteil oft so, als ob das B.B.Ph. nach organischem Calcium in verstärktem Maße auftrete. Doch darf man diese Schwankungen im Auftreten des B.B.Ph. gerade bei Basedow-Kranken mit ihrem sehr labilen, leicht erregbaren Gefäßsystem wohl als physiologisch betrachten. Das hinderte jedoch nicht, daß bei einer Zwanzigjährigen nach Besserung des Gesamtzustandes das B.B.Ph. schließlich negativ wurde.

d) Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in 21 von 42 = 50% der untersuchten Fälle nach Gaben von organischem Calcium das B.B.Ph. beeinflußt werden konnte, aber nur bei 7 von den 42 = 16,6% der Fälle wurde das B.B.Ph. ausgelöscht.

In 4 von 14 = 28,5% der Fälle konnte mit anorganischem Calcium eine deutliche Beeinflussung des B.B.Ph. erreicht werden, aber keine Auslöschung.

In einigen Fällen zeigte sich nach Medikation von organischem Calcium eine vorübergehende paradoxe Reaktion mit anschließendem Erlöschen des vorher deutlich positiven B.B.Ph.

In einem Fall gelang es, ein positives B.B.Ph. mit organischem Calcium zu provozieren, das vor- und nachher dauernd negativ war.

Unter den 21 Fällen, die ein mit Selvoral nicht beeinflußbares B.B.Ph. aufwiesen, befanden sich im ganzen 11 Fälle mit überstandener tuberkuloseverdächtiger Pleuritis, grippalen Infekten, überstandener Pneumonie, Polyarthritis, Gastritis und Herzinsuffizienz.

In 4 von 10 Fällen mit endokrin bedingtem B.B.Ph., das auf Selvoral nicht reagierte, war mittels Keimdrüsenhormon (Unden 50000 ME, I.G.-Ovarial-Extrakt, Oestruzyl und Androsteron) eine Auslöschung erzielt worden.

In 7 anderen Fällen mit unbeeinflußtem B.B.Ph. bestanden ein thyreogen bedingtes B.B.Ph. und Grundumsatzerhöhung von 11—54%.

Tabelle zu IVa:

Vergleichende Versuche mit organischem und anorganischem Calcium bei endokrin bedingtem B.B.Ph.

Nr.	Alter	org. Calcium		anorg. Calcium	
		vorher	nachher	vorher	nachher
58	41				
60	59				
23	63				
84	54				
20	67		O		
47	39				

Tabelle zu IVb:

Vergleichende Versuche bei toxisch bedingtem B.B.Ph.

Nr.	Alter	org. Calcium		anorg. Calcium	
		vorher	nachher	vorher	nachher
65	64				
66	72		O		
59	57				
86	63				
87	25				
39	35				
85	56				
72	33				
67	48				

Tabelle zu IVc:

Versuche mit Selvoral.

Nr.	Alter	vorher	nachher	Bemerkung
61	62		O	
62	43	( )	O	
63	57		O	
64	33	( )	O	
89	49			O am 4. Tag
75	45			O „ 8. „
76	37	( )		O „ 7. „
77	57	O		O „ 5. „
79	50			„ 3. „

V. Versuche mit Vitamin C. (Cebion).

Durch neuere Untersuchungen ist in den Kreis der die Blutungsbereitschaft herabsetzenden Mittel auch das Vitamin C gerückt worden (Cebion, Redoxon bzw. Cantan). Es lag daher nahe, im Anschluß an obige Untersuchungen auch den Einfluß von Vitamin C auf das B. B. Ph. näher zu untersuchen.

Es sollte zunächst festgestellt werden, ob ein infolge *ovarieller Insuffizienz* positives B. B. Ph. durch Vitamin C beeinflußt werden kann. Diese Untersuchungen ergaben, daß bei 7 Frauen nur in 3 Fällen eine Beeinflussung in dem Sinne stattfand, daß sowohl nach 3tägiger Verabreichung von je 50 mg Cebion als auch bei einer einmaligen Gabe von 50 mg bzw. 100 mg intravenös das B. B. Ph. deutlich vermindert und in einem Falle negativ wurde. Selbstverständlich muß hierbei theoretisch die Möglichkeit offen bleiben, daß in den genannten Fällen evtl. eine relative C-Avitaminose bestanden hat (Hypovitaminose), so daß es sich in Wirklichkeit gar nicht um die Beseitigung eines ovariellen B. B. Ph. gehandelt hat.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf Fälle von leichter Hämoptoe bei Tuberkulose, blutenden Ösophagusvarizen, blutendem Ulkus ventriculi bzw. Carzinom, ferner 2 Fälle mit Carzinom des Magen-Darmkanals.

Ein 30jähriger Mann (98) in gutem Ernährungszustand zeigte seit 3 Jahren nach überstandener offener Tbc. der Lunge immer noch geringe Blutspuren im Sputum. Mehrwöchige Behandlung mit den üblichen Mitteln (Clauden, Calcinol, Chin. calc.) vermochte nicht das Wiederauftreten von Hämoptoen zu verhindern. Schließlich wurde Cebion intravenös verabfolgt, je 50 mg an 6 aufeinander folgenden Tagen. Vom 1. Tage der Injektionen ab wurde kein Blut mehr im Sputum beobachtet. Am Tage der 3. Injektion fiel das B. B. Ph. völlig negativ aus. Am 5. und 6. Tage der Cebionmedikation trat nochmals etwas Blut im Sputum auf, um dann endgültig zu verschwinden. Analog war auch das B. B. Ph. am 6. Tage wieder positiv geworden, es erreichte aber nicht die frühere Höhe.

Bei einer 63jährigen Frau (99) mit profusen Blutungen aus Oesophagusvarizen wurde das stark positive B. B. Ph. ebenfalls „negativ" u. z. nach 3tägiger Applikation von je 50 mg Cebion. Vom 5. Tage ab war ferner kein Blut mehr im Stuhl nachweisbar. Das B. B. Ph. wurde zwar wieder stärker positiv, aber nach erneuter einmaliger Injektion von 100 mg Cebion wurde es 2 Tage später wieder vermindert gefunden,

und es wurde im Verlauf von 11 Tagen immer geringer, ohne allerdings ganz zu verschwinden. Eine nun wiederholte Cebion-Behandlung mit je 50 mg an 3 Tagen hatte keinen weiteren Einfluß auf das B.B.Ph.

Diesen Fällen stehen Fälle mit Magenblutungen gegenüber, bei denen kein Einfluß durch Cebion zu erzielen war.

Bei einer 44jährigen, unregelmäßig menstruierenden Frau (100) mit lange blutendem, stenosierendem Ulkus ventriculi (bzw. Carzinom?) wurde anfangs eine Auslöschung des B.B.Ph. nach einer Injektion von 50 mg Cebion erreicht. Im Verlauf von 4 Tagen stieg es wieder an und hatte am 7. Tage seinen höchsten Wert erreicht. Bei weiterer Verabfolgung vom 8. Tage ab von je 50 mg Cebion während einer Dauer von weiteren 18 Tagen wurde das B.B.Ph. am 3. Tage annähernd wieder negativ. Es hielt sich bis zum 7. Tage bei niedrigen Werten. Am 9. Tage zeigte es trotz fortgesetzter Cebionmedikation erneut eine Verstärkung, ohne jedoch den hohen Anfangswert wieder zu erreichen. Es trat am 11. Tage in verminderter Stärke auf und erschien am 13. Tage nochmals fast negativ. Die Magenblutungen hörten allerdings erst viel später auf, so daß man wohl die Cebionmedikation nicht in direkten Zusammenhang hiermit bringen kann. Bei der Operation stellte sich ein stenosierendes, pylorusnahes Ulkus heraus. Ein Jahr später kam die Patientin mit schwerstem Ikterus wieder in die Klinik, wo sie bald darauf starb. Die Sektion ergab allgemeine Carzinose.

Die Vermutung liegt nahe, daß es sich wohl von Anfang an um eine carcinomatöse Erkrankung des Magens gehandelt hat, in deren Beginn das B.B.Ph. noch geringe Neigung zum Erlöschen aufwies.

Zwei weitere Carzinosefälle zeigten *keine* Beeinflussung, so bei einer 61jährigen Frau (94) mit Coloncarzinom und Metastasen im Kreuzbein und in der Wirbelsäule. Außerdem bestand bei ihr eine seropositive Lues. Eine Gabe von 100 mg Cebion per os zeigte keine Wirkung am B.B.Ph. Versuche mit Calcium und Valeriana führten ebenfalls zu keinem Erfolg. Auch Ovarialhormon war ohne Einfluß. (Progynon, Follikulin, Menformon.)

Bei einer weiteren, 48jährigen Frau (101) mit Magencarzinom konnte das B.B.Ph. durch intravenöse Injektion von 100 mg Cebion ebenfalls nicht beeinflußt werden. Auch nach 4tägiger weiterer Behandlung mit Tagesdosen von 150 mg war keine Veränderung des B.B.Ph. festzustellen.

Die weiteren Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des B.B.Ph. durch Cebion erstreckten sich auch auf 9 Fälle mit Ulcus duodeni, bzw. Gastritis. In einer Gruppe von 9 Männern konnte in 3 Fällen das B.B.Ph.

beeinflußt werden, in einem Fall wurde es ganz negativ, bei den 2 anderen annähernd.

Der eine dieser Patienten, ein Mann von 40 Jahren (93), war wegen eines Ulcus duodeni mit Begleitgastritis in klinischer Behandlung. Außer Belladonnalösung bekam er auch 3 Tage lang je 100 mg Cebion intravenös. Das B. B. Ph. reagierte nicht darauf. Doch wurde es nach je 3 mal 50 mg Cebion *per os* an 3 aufeinander folgenden Tagen fast negativ. Bei dem anderen Patienten (74), einem 27jährigen Mann mit Gastritis superacida, wurde das B. B. Ph. ebenfalls nach gleicher peroraler Cebionmedikation fast völlig „ausgelöscht". Die intravenöse Verabreichung hatte, wie im vorigen Falle, keinen Erfolg.

Bei einem Mann von 56 Jahren (95) fand sich eine Magenanacidität. Je 3 mal 100 mg Cebion per os an 3 Tagen gegeben, wirkten nicht auslöschend auf das B. B. Ph. Im achylischen Magen wird übrigens das Vitamin C zerstört. *Bei Umgehung des Magen-Darmkanals*, d. h. bei parenteraler Verabreichung, wurde das B. B. Ph. nach 3tägiger Medikation von je 100 mg intravenös *negativ*.

Bei 2 weiteren Fällen (54, 55) von sicherem Ulcus duodeni mit Begleitgastritis sahen wir keine Beeinflussung des B. B. Ph. durch Cebion.

Zusammenfassung.

1. Bei klimakterischen Frauen erschien das endokrin bedingte B. B. Ph. nur in 3 von 7 Fällen durch Vitamin C beeinflußbar. Eine Auslöschung zählt zu den Ausnahmen.

   In 2 Fällen mit Blutungen im Vordergrund des klinischen Bildes konnte das B. B. Ph. mit Vitamin C deutlich beeinflußt und vorübergehend ausgelöscht werden.

2. Bei 3 von 8 Männern mit Gastritis und Ulcus konnte teils nach peroraler Medikation von Vitamin C, teils, und zwar sicherer nach intravenöser Applikation das B. B. Ph. ausgelöscht werden.

3. Zwei Männer mit Ulcus und Magenneurose, deren B. B. Ph. durch Cebion nicht beeinflußt werden konnte, zeigten Auslöschung nach Testikelhormon.

4. Bei 3 Carzinomkranken war keine Beeinflußbarkeit nach Vitamin C festzustellen.

Tabelle zu V:

Versuche mit Cebion i. v.

Nr.	Alter	Gesamtdose	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
98	30	300	+ + +	O	3 Tage
99	63	150	+ + +	O	1 Tag
		100	+ +	+ +	11 Tage
		150	+ +	+ +	0 „
100	44	50	+	O	1 Tag
		900	+	(+)	1 „

Tabelle zu V:

Versuche mit Cebion bei Männern mit Ulcus und Gastritis.

Nr.	Alter	Gesamtdose i. v.	Gesamtdose p. os.	B. B. Ph. vorher	B. B. Ph. nachher	Dauer der Wirkung
93	40	300		+	+	0 Tage
			450	+	(+)	1 Tag
74	27	300		+ +	+ +	0 Tage
			450	+ +	(+)	1 Tag
95	56	300		+	O	1 „
			900	+ +	+	1 „

E. Schlußwort.

Überblickt man nun die gesamte Darstellung der 73 Untersuchungen mit Hormonen, so kann man wohl kaum noch Zweifel hegen an einem spezifisch endokrin bedingtem B. B. Ph., das in dem Mangel an Keimdrüsenhormon bei Männern und Frauen seine Ursache hat. Das ursprünglich von Rumpel und Leede beschriebene B. B. Ph. hat sich also als ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel erwiesen. Es konnte in großen Zügen gezeigt werden, wie mittels des B. B. Ph. nicht nur die Hormon-Ausfallserscheinungen quantitativ bestimmt werden können, sondern daß auch, darauf aufbauend, eine rationelle Hormontherapie durchführbar erscheint. Der oft deutlich erkennbare Mangel an einem einigermaßen zuverlässigen Test während der Hormontherapie bei der Frau kann damit im ganzen als wesentlich ausgeglichener angesehen werden.

Wenn auch durch andere Mittel ein endokrin bedingtes B. B. Ph. ausgelöscht werden konnte, wie einleitend erwähnt wurde, so gelang dies doch relativ selten, und solche Ergebnisse haben nur als Ausnahme Geltung.

So sind auch einzelne Auslöschungen von endokrin bedingtem B. B. Ph. durch Vitamin C und Calcium zu beurteilen, wie oben in insgesamt 62 Fällen dargestellt wurde. Die sich aus der Darstellung ergebende bessere Beeinflussung einiger Fälle von nicht endokrin bedingtem B. B. Ph. spricht dagegen indirekt für die Spezifität der Auslöschung eines endokrin bedingten B. B. Ph. durch Hormone.

Literaturverzeichnis.

Ascher u. Buch: Klinische Wochenschrift, 1935, S. 86.

Bauke: Münchner Medizinische Wochenschrift, 1934, Nr. 32.

Bickel: Zentralblatt für Gynäkologie, 1931, S. 1250.

Böger: Münchner Medizinische Wochenschrift, 1934, Nr. 35.

Braun: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1935, Nr. 37.

Bucura: Medizinische Klinik, 1934, Nr. 49.

Butenandt: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1935, Nr. 20.

Corner: Klinische Wochenschrift, 1934, Nr. 34.

Fels, Llotta, Ruschig: Klinische Wochenschrift, 1934, Nr. 34.

Gabbe: Klinische Wochenschrift, 1934, Nr. 39.

Jürgensen: Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1920, 132, Heft 3/4.
Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1934.

K. Kaufmann: Zentralblatt für Gynäkologie, 1932, Nr. 34.
Klinische Wochenschrift, 1933, S. 1557.
Klinische Wochenschrift, 1933, Nr. 1, S. 217.
Kongr. Zblatt 59, 1931, S. 135.

Öhnell: Acta med. Scand. (Stockholm), 1928, 68, 176/188.

Sack: Inaugural-Dissertation, 1932, Frankfurt a. M.

Schoeller: Medizinische Klinik, 1934, Nr. 21

Seyderhelm u. Heinemann: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1930, Nr. 21.

Stephan: Münchner Medizinische Wochenschrift, 1911, Nr. 6.
Münchner Medizinische Wochenschrift, 1920, Nr. 11.
Berliner Klinische Wochenschrift, 1920, S. 721 u. 437.
Berliner Klinische Wochenschrift, 1921, S. 317.
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1920, Nr. 11.

Strassmann: Medizinische Welt, 1934, Nr. 17.

A. v. Szent-Györgyi: Biochemic. J. 22, 1387 (1928).

Tönges: Fortschritte der Therapie, 1933, Heft 6.

Zondek: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 1935.

Lebenslauf.

Am 12. September 1909 zu Frankfurt am Main geboren als Sohn des Lehrers und späteren Direktors August Verleger und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Tersch.

Ostern 1928 Ablegung der Reifeprüfung an der Liebig-Oberrealschule zu Frankfurt am Main.

Studium der Medizin an der Universität zu Frankfurt am Main.

Im Herbst 1930 nach 5 Semestern ärztliche Vorprüfung. Februar 1934 Staatsprüfung. März 1934 bis Februar 1935 praktisches Jahr im Heiliggeist-Hospital zu Frankfurt am Main. Erteilung der Approbation als Arzt am 1. März 1935.

April bis Oktober 1935 Assistenzarzt am Sanatorium Bad Nenndorf.

Oktober 1935 bis Januar 1936 Volontärarzt an der Orthopädischen Universitätsklinik zu Frankfurt am Main.

Januar bis März 1936 Volontärarzt am Heiliggeist-Hospital zu Frankfurt am Main.

Ab 1. April bis heute Volontär-Assistent am Städtischen Krankenhaus in Bad Dürkheim.

Eberhard Verleger.